

PCT 10/226836  
03/01065  
RO/KR 30.05.2003



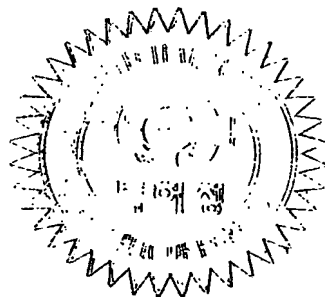
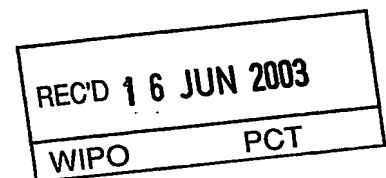
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0053090  
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 04일  
Date of Application SEP 04, 2002

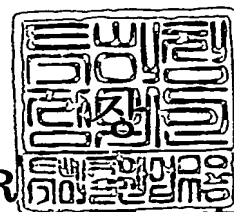
출원인 : 학교법인 포항공과대학교  
Applicant(s) POSTECH FOUNDATION



2003 년 02 월 12 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## 【서지사항】

【서류명】	명세서 등 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.09.13
【제출인】	
【명칭】	학교법인 포항공과대학교
【출원인코드】	2-1999-900096-8
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	오규환
【대리인코드】	9-1998-000435-1
【포괄위임등록번호】	2000-016245-0
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	2000-016240-3
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0053090
【출원일자】	2002.09.04
【심사청구일자】	2002.09.04
【발명의 명칭】	약물 담지능력이 우수한 블록 공중합체 미셀 조성물
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-02-0289022-10
【접수일자】	2002.09.04
【보정할 서류】	명세서등
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	별지와 같음
【보정방법】	별지와 같음
【보정내용】	별지와 같음
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정에 의하여 위와 같이 제출합니다. 대리인 오규환 (인) 대리인 장성구 (인)

1020020053090

출력 일자: 2003/2/13

【수수료】

【보정료】

0 원

【추가심사청구료】

0 원

【기타 수수료】

0 원

【합계】

0 원

【첨부서류】

1. 기타첨부서류[명세서 및 특허청구범위 보정서]\_1통

【보정대상항목】 요약

【보정방법】 정정

【보정내용】

본 발명은 약물 전달 매질로 사용될 수 있는 약물 전달 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기(-COOH), 아민기(-NH<sub>2</sub>), 수산화기(-OH), 아미드기(-CONH<sub>2</sub>), 티올기(-SH) 및 설펜산기(-SO<sub>3</sub>H) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 수성 매질중에서 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 본 발명의 약물 전달 고분자 미셀 조성물은 약물 함유 능력이 높고 약물 방출 특성이 크게 개선된다.

【보정대상항목】 발명(고안)의 명칭

【보정방법】 정정

【보정내용】

약물 담지능력이 우수한 블록 공중합체 미셀 조성물{A BLOCK COPOLYMER MICELLE COMPOSITION HAVING AN IMPROVED DRUG LOADING CAPACITY}

【보정대상항목】 식별번호 12

【보정방법】 정정

【보정내용】

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 수성 매질과, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기(-COOH),

아민기( $-\text{NH}_2$ ), 수산화기( $-\text{OH}$ ), 아마이드기( $-\text{CONH}_2$ ), 티올기( $-\text{SH}$ ) 및 설펜산기( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 약물 전달 고분자 미셀 조성물을 제공한다.

【보정대상항목】 청구항 1

【보정방법】 정정

【보정내용】

수성 매질과, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기( $-\text{COOH}$ ), 아민기( $-\text{NH}_2$ ), 수산화기( $-\text{OH}$ ), 아마이드기( $-\text{CONH}_2$ ), 티올기( $-\text{SH}$ ) 및 설펜산기( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 약물 전달 고분자 미셀 조성물.

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.09.04
【발명의 명칭】	약물 담지능력이 우수한 블록 공중합체 미셀 조성물
【발명의 영문명칭】	A BLOCK COPOLYMER MICELLE COMPOSITION HAVING AN IMPROVED SUPPORTING PROPERTY FOR HYDROPHOBIC MEDICINAL SUBSTANCES
【출원인】	
【명칭】	학교법인 포항공과대학교
【출원인코드】	2-1999-900096-8
【대리인】	
【성명】	오규환
【대리인코드】	9-1998-000435-1
【포괄위임등록번호】	2000-016245-0
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	2000-016240-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조길원
【성명의 영문표기】	CHO, Kil Won
【주민등록번호】	560725-1018218
【우편번호】	790-784
【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 산 31번지 포항공과대학교 화학공학과
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이재영
【성명의 영문표기】	LEE, Jae Young
【주민등록번호】	680313-1805115
【우편번호】	790-784

【주소】	경상북도 포항시 남구 효자동 산 31번지 포항공과대학교 환경공학부		
【국적】	KR		
【심사청구】	청구		
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 오규환 (인) 대리인 장성구 (인)		
【수수료】			
【기본출원료】	19	면	29,000 원
【가산출원료】	0	면	0 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	13	항	525,000 원
【합계】	554,000 원		
【감면사유】	학교		
【감면후 수수료】	277,000 원		
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통		

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 약물 전달 매질로 사용될 수 있는 약물 전달 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기(-COOH), 아민기(-NH<sub>2</sub>) 및 수산화기(-OH) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 수성 매질중에서 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 본 발명의 약물 전달 고분자 미셀 조성물은 약물 함유 능력이 높고 약물 방출 특성이 크게 개선된다.



## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

약물 담지능력이 우수한 블록 공중합체 미셀 조성물{A BLOCK COPOLYMER MICELLE COMPOSITION HAVING AN IMPROVED SUPPORTING PROPERTY FOR HYDROPHOBIC MEDICINAL SUBSTANCES}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 약물 전달 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는, 소수성 약물과의 친화성을 향상시키기 위한 관능기가 고분자의 소수성 블록 안에 적절량 도입된 양친성 블록 공중합체를 수성 매질중에 포함하여 코어-셸 구조의 미셀을 형성함으로써 약물과 함께 사용시 미셀내에 약물이 효과적으로 봉입되어 우수한 약물 방출 특성을 제공할 수 있는, 고분자 미셀 조성물에 관한 것이다.

<2> 아드리아마이신(adriamycin), 파클리탁셀(paclitaxel) 등과 같이 항암제로 쓰이는 약들의 대부분은 소수성이어서 물에서의 용해도가 낮기 때문에 약물을 단독으로 환자에게 적용하기에는 문제점이 많다. 이에 친수성 블록과 소수성 블록으로 이루어진 양친성 블록 공중합체를 소수성 약물과 함께 수용액상에서 미셀 형태로 제조하고, 소수성을 지니는 미셀의 코어부분과 약물과의 상호작용이 증진되어 약물의 함유율을 크게 증가시킬 수 있음이 알려지면서, 물에 용해도가 낮은 약물의 담체로서 고분자 미셀 형태를 이용하는 약물 전달 시스템에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.

- <3> 양친성 블록 공중합체는, 수용액상에서 소수성 블록이 코어(core)를 형성하고 친수성 블록이 셸(shell)을 형성하여 구형의 코어-셸 구조를 이루며, 수십 내지 수백 나노미터 크기의 미셀을 형성하는 특성을 가진다.
- <4> 고분자 미셀은 그 크기가 200nm 이하이고, 친수성인 셸이 폴리에틸렌옥사이드이기 때문에 생체내에서 망상내피세포계(reticuloendothelial system) 또는 MPS(mononuclear phagocytes system)에 의한 약물의 포획을 최소화하며, 고분자량으로 인하여 신장을 통한 배설이 억제되어 장기간 생체내에서 순환할 수 있는 장점을 가진다. 또한 종양 부위의 혈관은 정상 혈관에 비하여 물질의 유출이 용이하고 투과선택성이 낮기 때문에, 항암제 담체로서 고분자량의 중합체가 사용될 경우에는 암세포 주위에 약물을 함유한 고분자 미셀이 다량 분포하게 되므로, 효과적인 조직 투과 및 지속 효과를 얻을 수 있다. 이러한 장점들로 인해 고분자 미셀은 주로 항암제 담체로서의 응용에 연구가 집중되고 있다.
- <5> 유럽특허출원공개 제0 583 955호에는, 친수성 부분으로서 폴리에틸렌옥사이드를 사용하고 소수성 부분으로서 폴리( $\beta$ -벤질 L-아스파테이트), 폴리( $\gamma$ -벤질 L-글루타메이트), 폴리( $\beta$ -치환된 아스파테이트), 폴리( $\gamma$ -치환된 글루타메이트), 폴리(L-루신), 폴리(L-발린) 등을 사용한 AB형의 블록 공중합체가 개시되어 있다. 이 블록 공중합체는 소수성 부분에 벤질이 포함된 경우에는, 소수성 블록에 약물과 특별한 상호작용이 이루어지는 관능기가 존재하지 않고, 또한 소수성 부분에 벤질이 치환된 경우에는, 대부분 모노머 단위당 하나의 관능기가 존재하여 고분자 자체로는 물에 녹아 미셀을 형성할 수가 없기 때문에 약물을 소수성 블록의 관능기에 화학적으로 결합시켜야 하는 단점이 있다.

- <6> 일본특허공개 제1994-206815호에서도 친수성 부분으로 폴리에틸렌옥시드를 사용하고 소수성 부분으로 폴리아미노산류에 소수성기를 결합시킨 폴리( $\beta$ -벤질 L-아스파테이트)를 사용하였으며, 이로부터 형성된 블록 공중합체 미셀의 코어에는 물에 난용성 약물인 아드리아마이신(adriamycin), 인도메타신(indomethacin) 등을 물리적으로 봉입한 약물 전달체를 기술하고 있다. 그러나 여기에서도 소수성 부분에 관능기가 없기 때문에 약물과의 특별한 상호작용을 기대할 수 없다.
- <7> 대한민국특허공개 제1999-69033호 및 제2001-105239호에서는 친수성 부분으로 폴리에틸렌옥시드를 사용하고, 소수성 부분으로 폴리락티드, 폴리카프로락톤 또는 락티드와 글리콜리드의 공중합체를 사용하여 미셀을 제조하는 방법을 제공하고 있으나, 이 미셀은 소수성 부분에 관능기를 포함하지 않거나, 또는 포함하더라도 고분자 사슬 말단에 하나의 관능기만을 포함하므로, 약물과의 특별한 상호작용을 충분히 유도하기 어렵다.
- <8> 현재까지 개발된 고분자 미셀 제조용 양친성 블록 공중합체의 소수성 블록의 종류는 폴리락티드, 폴리카프로락톤, 폴리(락티드-글리콜리드), 폴리( $\beta$ -벤질 L-아스파테이트) 등과 같이 관능기를 포함하지 않는 것과, 폴리( $\beta$ -치환된 아스파테이트), 폴리( $\gamma$ -치환된 글루타메이트), 폴리(L-루신) 등과 같이 복수의 관능기를 포함하는 것으로 구분된다. 관능기를 포함하지 않는 경우에는 소수성 약물과의 충분한 상호작용을 기대할 수 없고, 관능기가 300개 이상과 같이 너무 많은 경우에는 고분자 자체가 물에 완전히 용해되어 미셀을 형성하지 못하므로 약물을 화학적으로 고분자에 결합시켜야 하는 번거로움이 있다.

<9> 이에 본 발명자들은 이러한 문제점을 해결하기 위하여 관능기가 소수성 블록에 소량 도입되어 수난용성 약물과 특별한 상호작용을 가질 수 있는 미셀형성성 고분자 블록 공중합체로부터 유래된, 약물 전달 고분자 미셀 조성물을 개발하기에 이른 것이다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<10> 이에 따라, 본 발명의 목적은 소수성 블록 부분과 친수성 블록 부분으로 구성되며, 소수성 약물과의 친화성을 향상시키기 위한 관능기가 상기 소수성 블록내에 적당량 포함된 양친성 블록 공중합체를 포함하는, 약물 전달 고분자 미셀 조성물을 제공하는데 있다.

<11> 본 발명의 다른 목적은 상기 약물 전달 고분자 미셀 조성물내 상기 소수성 블록(B)에 소수성 약물이 봉입된 구조를 갖는, 의약 제제 조성물을 제공하는데 있다.

【발명의 구성 및 작용】

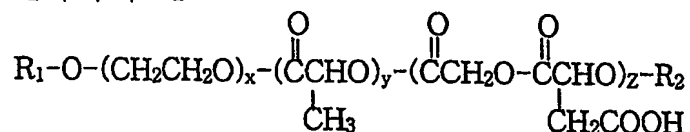
<12> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 수성 매질과, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기(-COOH), 아민기(-NH<sub>2</sub>) 및 수산화기(-OH) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 약물 전달 고분자 미셀 조성물을 제공한다.

<13> 이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

- <14> 본 발명에서 사용되는 양친성 블록 공중합체는 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 구성되며, 체액 또는 수용액과 같은 수성 매질에서 상기 소수성 블록(B)이 코어를 이루고 친수성 블록이 셸을 이루는 코어-셸 형태의 고분자 미셀을 형성한다. 이러한 미셀 형성능을 이용하여, 물에 녹기 어려운 소수성 약물을 상기 미셀의 소수성 코어 부분에 봉입함으로써 상기 약물을 가용화시킬 수 있다. 상기 양친성 블록 공중합체의 소수성 블록(B)에 치환된 카르복실기, 아민기 또는 수산화기는 수난용성 약물과의 친화력을 향상시키는 역할을 한다. 이때 수성 매질내 양친성 블록 공중합체의 농도는 0.1 내지 10 중량%의 범위가 바람직하다.
- <15> 상기 양친성 블록 공중합체에 있어서, 친수성 블록으로는, 생체적합성이고 친수성인 물질을 사용하는 것이 바람직하며, 분자량이 100 내지 30,000 달톤인 고분자가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1,000 내지 12,000 달톤인 고분자가 사용될 수 있다. 이의 구체적인 예로는, 폴리알킬렌옥사이드 또는 모노알콕시폴리에틸렌옥사이드가 있으며, 이 중에서 폴리에틸렌옥사이드, 메톡시폴리에틸렌옥사이드가 바람직하다.
- <16> 또한 상기 소수성 블록(B)으로는, 생분해성 및 생체적합성을 보유하는 고분자를 사용하는 것이 바람직하며, 분자량이 200 내지 30,000 달톤인 고분자가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1,000 내지 15,000 달톤인 고분자가 사용될 수 있다. 이의 구체적인 예로서, 폴리락티드, 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드, 락티드와 글리콜리드의 공중합체, 폴리ortho에스테르, 폴리무수물, 폴리포스파진, 폴리아미노산, 이들의 혼합물 또는 이들의 유도체가 사용될 수 있으며, 이 중에서 폴리락티드, 락티드와 글리콜리드의 중합체가 바람직하다.

<17> 상기 양친성 블록 공중합체의 하나의 구체예로서, 소수성 블록(B)에 카르복실기 (-COOH)가 치환된 고분자가 하기 화학식 1로 표시된다:

<18> 【화학식 1】



<19> 상기식에서,

<20> R<sub>1</sub>은 H, 탄소수 1 내지 4개의 알킬 또는 아실이고, R<sub>2</sub>는 탄소수 1 내지 9개의 알킬, 알릴 또는 알릴알킬이며, x는 10 내지 400의 정수이고, y는 10 내지 300의 정수이며, z는 0.2 내지 30이다.

<21> 본 발명의 양친성 블록 공중합체는, 사용되는 소수성 약물과의 친화성을 향상시키기 위한 관능기를 상기 소수성 블록(B)내에 소량 도입함으로써 제조될 수 있다. 구체예로서, 상기 화학식 1로 표시되는 양친성 블록 공중합체의 제조방법은 다음과 같다:

<22> 폴리에틸렌옥시드 또는 모노메톡시폴리에틸렌옥시드의 존재하에서, D,L-락티드, 글리콜리드 또는 카프로락톤의 헤테로 시클릭 에스테르 화합물에 벤질기가 치환된 에스테르 화합물을 함께 반응시켜 상기 소수성 블록 내에 벤질기가 치환된 양친성 블록 공중합체를 합성한 후, 이를 수소와 촉매의 존재하에서 탈벤질화(debenzylation)시킴으로써, 소수성 블록 내에 카르복실기가 치환된 양친성 블록 공중합체를 수득한다(참조: International Journal of Biological Macromolecules, 1999, 25, 265).

<23> 상기 벤질기를 포함하는 헤테로 시클릭 에스테르 화합물은, 예를 들면, 아스파르트산(aspartic acid)의 카르복실기를 산 촉매하에서 벤질화시킨 후, 아민기를 수산화기로 치환하고 이를 염기 촉매하에서 브로모아세틸화시켜 내부 사이클화함으로써,

관능기 포함 헤테로 시클릭 에스테르 화합물인,

3-⟨(벤질옥시카보닐)메틸⟩-1,4-다이옥산-2,5-다이온(3-⟨(benzyloxycarbonyl)methyl⟩-1,4-dioxane-2,5-dione; BMD)가 수득된다(참조: Macromolecules, 1988, 21, 3338).

<24> 본 발명에서 사용되는 양친성 블록 공중합체는, 친수성 블록(A)-소수성 블록(B)형 이중 블록 공중합체, 소수성 블록(B)-친수성 블록(A)-소수성 블록(B)형 삼중 블록 공중합체, 또는 친수성 블록(A)-소수성 블록(B)-친수성 블록(A)형 삼중 블록 공중합체일 수 있다.

<25> 또한 본 발명에서는 상기 약물 전달 고분자 미셀 조성물내 소수성 블록(B)에 수난용성 약물이 봉입된 구조를 갖는, 의약 제제 조성물을 제공한다.

<26> 본 발명의 의약 제제 조성물은 본 발명의 약물 전달 고분자 미셀 조성물 및 수난용성 약물을 각각 유기 용매에 용해시킨 후, 여기에 물을 첨가하거나 또는 투석법에 의해 상기 유기 용매를 물로 치환하여 고분자 미셀 수용액을 제조할 수 있다. 수득된 고분자 미셀 수용액을 일정량의 용기에서 동결건조시키고 멸균 및 밀봉함에 따라 약물 함유 고분자 조성물을 얻는다.

<27> 상기 의약 제제 조성물에 있어서, 소수성 약물이 의약 제제 조성물 총 중량에 대해 0.1 내지 50 중량%의 함량으로 포함되는 것이 바람직하다.

<28> 본 발명에서 사용될 수 있는 수난용성 약물은 물에 대한 용해도가 10 mg/ml 이하인 약제라면 종류, 예를 들면, 항암제, 항염증제, 성 호르몬, 스테로이드제, 항고혈압제, 항구토제에 관계없이 사용될 수 있으며, 바람직한 구체예로는, 파클리탁셀(paclitaxel), 캄포데신(camptothecin), 비페닐 디메틸 디카르복실레이트(biphenyl dimethyl

dicarboxylate), 피포술판(piposulfan), 다나졸(danazole), 탁소테어(taxotere), 아드리아마이신(adriamycin), 인도메타신(indomethacin), 에토포시드(etoposide), 이트라코나졸(itraconazole), 나이스타틴(nystatin), 헤모글로빈(hemoglobin), 오메프라졸(omeprazole) 등이 있다.

<29> 상기 의약 제제 조성물의 제조방법의 구체예로는 다음과 같다:

<30> 10 내지 500mg의 상기 화학식 1의 양친성 블록 공중합체와 2 내지 200mg의 수난용성 약물, 예를 들어 파클리탁셀(paclitaxel), 아드리아마이신(adriamycin), 인도메타신(indomethacin)을 2 내지 50ml의 유기용매, 예를 들어 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드에 용해시킨다. 생성된 용액에 10 내지 100ml의 증류수를 주입하고 12 내지 36시간 동안 교반하면서 혼합한 후, 이를 투석 기기에 넣고 증류수에 대하여 투석시킨다. 그 결과, 상기 블록 공중합체의 소수성 부분이 코어를 형성하고, 친수성 부분이 셸을 이루면서 조직화되어, 상기 소수성 부분에 약물이 도입된 코어-셸 구조의 미세한 고분자 미셀 수용액을 수득한다. 수득된 고분자 미셀 수용액을 일정량의 용기에서 동결건조시키고 멸균 및 밀봉함에 따라 주사제로 사용가능한 의약 제제 조성물을 얻는다.

<31> 상기 고분자 미셀 조성물은 경구 투여되거나 또는 상기 약물의 농도가 예를 들면 0.01 내지 5 mg/ml인 주사제 농도로 희석하여 비경구로 투여될 수 있다.

<32> 본 발명에서 사용되는 양친성 블록 공중합체는 친수성 블록과 소수성 블록으로 이루어지며, 수용액 또는 체액상에서 상기 소수성 블록과 친수성 블록이 각각 코어 및 셸을 형성하는 미셀 구조를 가지며, 상기 소수성 블록에 카르복실기, 아민기, 수산화기와 같은 관능기를 적정량 도입함에 따라 미셀 특성을 그대로 유지할 수 있다. 상기 소수성 블록에 함유된 관능기가 수난용성 약물과 특수한 상호작용 함으로써, 미셀 조성물내의



약물 함유량을 크게 증가시킬 수 있으며, 또한 관능기에 의한 자체 촉매 작용을 이용하여 고분자 분해 속도를 제어할 수 있고, 관능기와 약물과의 친화력 증가에 따라 약물을 지속적으로 방출할 수 있다. 또한, 상기 친수성 블록 및 소수성 블록으로 각각 도입되는 폴리에틸렌옥시드, 및 폴리락티드 또는 폴리카프로락톤은, 인체에 무독하고 생분해성 및 생체적합성이 우수하며, 또한 미국 식품의약청(FDA)으로부터 생체내 사용이 허가된 물질이므로 임상에서 바로 적용할 수 있어서 그 상업적 이용가치성이 매우 높다.

<33> 본 발명은 하기의 실시예에 의하여 보다 더 잘 이해될 수 있으며, 하기의 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것이며 첨부된 특허청구범위에 의하여 한정되는 보호범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

<34> 양친성 블록 공중합체의 제조

<35> 제조예 1

<36> 메톡시폴리에틸렌옥시드(분자량 5000) 4.0g, 아세트산에틸로부터 재결정한 D,L-락티드 5.7g 및 관능화 단량체로서 (3-((벤질옥시카보닐)메틸)-1,4-다이옥산-2,5-다이온)(BMD) 0.3g을 진공 코크가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 투입하였다. 여기에 촉매로서 스테너스 옥토에이트 40mg을 가한 후 상온에서 30분간 감압한 다음 160℃에서 2시간 동안 중합하여, 폴리락티드 블록내에 벤질기가 도입된 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 이중 블록 공중합체를 얻었다. 이렇게 얻어진 블록 공중합체 4g을 다이옥산 125ml이 들어있는 삼각 플라스크에 넣고 용해시킨 후, 백금으로 코팅된 탄소가루 1g을 촉매로 투입하였다. 여기에 수소를 가득 채우고 반응 혼합물을 상온에서 반응시켜 폴리락티드 블록 내에 카르복실기가 도입된 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 이중 블록 공중합체를 제조하였다.

## &lt;37&gt; 제조예 2

<38> 메톡시폴리에틸렌옥시드(분자량=5000) 4.0g, 아세트산 에틸에서 재결정한 D,L-락티드 5.4g, 관능화 단량체(BMD) 0.6g을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 폴리락티드 블록 내에 카르복실기가 도입된 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 이중 블록 공중합체를 제조하였다.

## &lt;39&gt; 제조예 3

<40> 메톡시폴리에틸렌옥시드(분자량=5000) 4.0g, 아세트산 에틸에서 재결정한 D,L-락티드 5.1g, 관능화 단량체(BMD) 0.9g을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 폴리락티드 블록 내에 카르복실기가 도입된 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 이중 블록 공중합체를 제조하였다.

## &lt;41&gt; 비교제조예 1

<42> 메톡시폴리에틸렌옥시드(분자량=5000) 4.0g, 아세트산 에틸에서 재결정한 D,L-락티드 6.0g을 사용하고, 관능화 단량체(BMD)를 사용하지 않은 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 카르복실기를 함유하지 않은 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 이중 블록 공중합체를 제조하였다.

<43> 이중 블록 공중합체의 물리적 특성

<44> 제조예 1 내지 3, 및 비교제조예 1에서 각각 제조된 양친성 이중 블록 공중합체의 물리적 특성을 핵자기공명 분광법(nuclear magnetic resonance spectroscopy) 및 겔 투과 크로마토그래피(gel permeation chromatography)을 이용하여 분석하였다. 핵자기공명 분광법을 이용하여 공중합체내 PEG(폴리에틸렌글리콜)/PLA(폴리아세트산)의 무게비를

측정하고, 겔 투과 크로마토그래피법을 이용하여 공중합체의 분자량을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다:

<45> 【표 1】

		무게비 (wt%) (PEG/PLA)	분자량 (Mn)	분자량 분포 (PDI)	COOH기 수 /고분자사슬
제조예	1	54.1/45.9	10000	1.14	1.34
	2	55.3/44.7	9010	1.14	2.78
	3	59.5/40.5	8480	1.14	3.74
비교제조예 1		55.3/44.7	10500	1.13	0

<46> 의약 제제 조성물 제조

<47> 실시예 1 내지 3

<48>       상기 제조예 1 내지 3에서 합성한 각각의 이중 블록 공중합체 100mg과 파클리탁셀 50mg을 각각 디메틸포름아미드 10ml 넣고 용해시킨 후, 이들의 혼합 용액에 증류수 10ml를 천천히 가하고 24시간 동안 교반한 다음, 이 용액을 다알리스 백에 넣고 증류수에 대하여 24시간 동안 투석하여, 파클리탁셀이 최대한 봉입된 의약 제제 조성물을 각각 수득하였다.

<49> 비교예 1

<50>       상기 비교제조예 1에서 수득된 공중합체를 사용하여, 실시예 1과 동일한 방법으로 파클리탁셀이 최대한 봉입된 의약 제제 조성물을 얻었다.

<51> 약물 함유 고분자 미셀의 물리적 특성

<52>       실시예 1 내지 3 및 비교예 1에서 제조된 파클리탁셀이 봉입된 의약 제제의 용출률을 측정하기 위해 대한약전 제2법에 따라 다음과 같이 용출 시험을 실시하였다.

<53> 파클리탁셀 함유 폴리에틸렌옥시드-폴리락티드 미셀 제제 50mg을 10ml 용출액(인산염 완충액 pH 7.4)에 가하여 균일하게 용해시킨 후, 이 용액을 37℃에서 투석막(차단 분자량(molecular weight cutoff, MWCO): 8,000)을 이용하여 투석하였다. 실험을 시작한 후 매시간별로 투석막 밖으로 여과된 용출액을 1ml씩 취하고, 여기에 37℃로 온도를 일정하게 유지시킨 인산염 완충액을 동량 가하여 보충하였다. 각 시간별로 취한 시료는 동량의 아세토니트릴로 희석하고 HPLC로 정량하여 용출률을 계산하였다.

<54> 각각의 파클리탁셀 함유 블록 공중합체 미셀의 크기, 포화 약함유율, 용출시간 및 미셀 분해시간을 측정하여, 그 결과를 표 2에 나타내었다. 이때 미셀 크기는 동적광산란법 (dynamic light scattering)을 이용하여 측정하였고, 용출시간은 약이 50%까지 용출되는데 걸리는 시간으로 표시하였다:

<55> 【표 2】

		미셀 직경 (nm)	포화 약함유율 (wt%)	용출시간 (hr)	미셀 분해시간 (day)
실시예	1	30.0	8.0	21	10
	2	28.0	13.7	40	7
	3	34.8	14.9	52	6
비교예	1	42.8	3.8	8	20

<56> 상기 표 1 및 표 2로부터, 실시예 1 내지 3에서 제조된 의약 제제 조성물의 미셀 직경은 30 내지 40nm 정도로 균일하여, 주사용 약물 전달 체계로 사용하기에 적당한 크기를 가지며, 미셀의 안정도도 소수성 블록내에 존재하는 카르복실기의 양에 관계없이 모두 우수함을 알 수 있다. 또한 약물의 포화 약함유율은 카르복실기의 양이 증가함에 따라 급격히 증가하며, 특히 카르복실기를 함유하지 않은 경우(비교예 1)와 비교하여,

카르복실기를 블록 공중합체 사슬당 3.74개 함유하는 경우(실시예 3)에는 포화 약함유율이 약 4배 정도 증가함을 알 수 있다. 한편, 블록 공중합체내에 함유된 카르복실기의 수가 증가함에 따라 약물(파클리탁셀)의 용출시간(즉, 약물이 50% 용출되는데 걸리는 시간)이 급격히 증가하여 약물 전달을 지속적으로 할 수 있으며, 미셀의 분해시간도 많이 단축되어 약물 방출이 완료된 후 체내에서 빠른 시간내에 미셀이 제거되는 특성을 보인다.

#### 【발명의 효과】

<57> 상술한 바와 같이, 친수성 블록 및 소수성 약물과 친화성을 갖는 관능기가 도입된 소수성 블록으로 구성된 양친성 블록 공중합체로부터 형성되어 미셀 구조를 갖는 본 발명에 따른 약물 전달 조성물은, 상기 소수성 블록에 수난용성 약물을 봉입시킴으로써 미셀내에 상기 수난용성 약물의 봉입량을 크게 증가시킬 수 있고, 약물의 방출을 지속적으로 유지하므로 약물의 약리 효과를 높일 수 있을 뿐만 아니라 경구 또는 비경구 투여 방법에 의해 약물을 효과적으로 체내로 전달할 수 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

수성 매질과, 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)으로 이루어지고 상기 소수성 블록(B)내에 카르복실기(-COOH), 아민기(-NH<sub>2</sub>) 및 수산화기(-OH) 중에서 선택된 1종 이상의 관능기를 0.2 내지 30개 함유하는 양친성 블록 공중합체를 포함하며, 상기 친수성 블록(A) 및 소수성 블록(B)이 각각 셸 및 코어를 형성하는 미셀 구조를 갖는, 약물 전달 고분자 미셀 조성물.

**【청구항 2】**

제1항에 있어서,

수성 매질내 양친성 블록공중합체의 농도가 0.1 내지 10 중량%의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 3】**

제1항에 있어서,

친수성 블록(A)의 분자량이 100 내지 30000 달톤임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 4】**

제3항에 있어서,

친수성 블록(A)이 폴리에틸렌옥시드 또는 메톡시폴리에틸렌옥시드임을 특징으로 하는 조성물.

## 【청구항 5】

제1항에 있어서,

소수성 블록(B)의 분자량이 200 내지 30000 달톤임을 특징으로 하는 조성물.

## 【청구항 6】

제5항에 있어서,

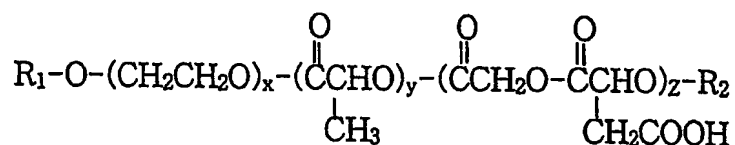
소수성 블록(B)이 폴릴락티드, 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드, 락티드와 글리콜리드의 공중합체, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리포스파진, 폴리아미노산, 이들의 혼합물 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 조성물.

## 【청구항 7】

제1항에 있어서,

양친성 블록 공중합체가 하기 화학식 1로 표시됨을 특징으로 하는 조성물:

화학식 1



상기식에서,

$R_1$ 은 H, 탄소수 1 내지 4개의 알킬 또는 아실이고,  $R_2$ 는 탄소수 1 내지 9개의 알킬, 알릴 또는 알릴알킬이며,  $x$ 는 10 내지 400의 정수이고,  $y$ 는 10 내지 300의 정수이며,  $z$ 는 0.2 내지 30이다.

**【청구항 8】**

제1항에 있어서,

양친성 블록 공중합체가 친수성 블록(A)-소수성 블록(B)형 이중 블록 공중합체, 소수성 블록(B)-친수성 블록(A)-소수성 블록(B)형 삼중 블록 공중합체, 또는 친수성 블록(A)-소수성 블록(B)-친수성 블록(A)형 삼중 블록 공중합체임을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 9】**

제1항 내지 제8항중 어느 한 항의 약물 전달 고분자 미셀 조성물내 상기 소수성 블록(B)에 수난용성 약물이 봉입된, 의약 제제 조성물.

**【청구항 10】**

제9항에 있어서,

수난용성 약물이 파클리탁셀, 캄포데신, 비페닐 디메틸 디카르복실레이트, 피포술판, 다나졸, 탁소테어, 아드리아마이신, 인도메타신, 에토포사이드, 이트라코나졸, 나이스타틴, 헤모글로빈 및 오메프라졸로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는, 의약 제제 조성물.

**【청구항 11】**

제9항에 있어서,

수난용성 약물이 약물 전달 고분자 미셀 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 50 중량%의 범위로 포함됨을 특징으로 하는, 의약 제제 조성물.